Journal of Biomedical Engineering Research 43: 409-416 (2022)
http://dx.doi.org/10.9718/JBER.2022.43.6.409

학 술 논 문

레이저 조사 전후 자궁경부조직의 상대적 전기물성 스펙트럼 변화를 이용한 자궁경부 이형성증 치료검증도구의 가능성 평가

허준범[1,2] · Tingting Zhang[1] · 오동인[1]* · 박동춘[2]*

[1]경희대학교 의과대학 의공학교실
[2]카톨릭대학교 성빈센트병원 산부인과

Feasibility Study of a Verification Tool for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia Using Relative Electrical Property Change Before and After Laser Irradiation

Jun Beom Heo[1,2], Tingting Zhang[1], Tong In Oh[1]* and Dong Choon Park[2]*

[1]Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea
[2]Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea
(Manuscript received 17 November 2022 ; revised 5 December 2022 ; accepted 6 December 2022)

Abstract: Since the detection of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is increasing due to regular cervical cancer screening, there is a high demand for simpler tools to diagnose and treat CIN in the clinic. In this study, we proposed an electric property of cervical tissue to verify treatment using a laser. At first, we observed the depth and width of ablated cervical tissues for 29 samples according to four different pulse energy of the fractional CO_2 laser to find enough pulse energy to reach the basement layer for initiated CIN. And then, the relative frequency differences in impedance spectrum before and after laser irradiation for ten non-CIN samples were collected using bioimpedance spectroscopy with a multi-electrode probe. As a result, the laser ablated the cervical tissues with a depth of more than 300 μm at 100 mJ pulse energy. Also, we confirmed that the relative changes of electrical property for cervical tissue increased as the pulse energy of laser output increased, and the variation between samples decreased. Since the relative change in electrical properties of cervical tissue can be easily and quickly measured, the proposed technique paves the way for further verification and follow-up study of laser treatment for CIN.

Key words: Laser treatment, Impedance spectrum, Cervical intraepithelial neoplasia, Verification tool

*Corresponding Author : Dong Choon Park
Department of Obstetrics and Gynecology, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University, Suwon 16247, Korea
Tel: +82-31-881-8680
E-mail: park.dongchoon@gmail.com
*Corresponding Author: Tong In Oh
Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Kyung Hee University, 26 Kyungheedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea
Tel: +82-2-961-9607
E-mail: tioh@khu.ac.kr
본 연구는 한국연구재단을 통해 과학기술정보통신부의 사업(NRF-2019R1A2C1086807, NRF-2020R1A2C1008975)과 교육부 사업(NRF-2020R1I1A1A01066649), 성빈센트병원 임상의학연구소 과제(VC20TISI0072)로부터 지원을 받아 수행하였음.

I. 서 론

자궁경부암은 조기 발견 시 치료가능한 암으로 알려져 있으며[1], 대한민국에서는 20대 이상 여성을 대상으로 2년마다 건강검진 시 자궁경부 세포진검사(Pap smear)를 실시하고 있다[2]. 이러한 이유로 자궁경부암의 전구병변인 자궁경부 상피 내 병변(Cervical Intraepithelial Neoplasia; CIN)의 진단이 증가하고 있다[1]. 현재 CIN의 확진과 치료의 통합적 수단으로 원추절제술이 가장 대표적으로 시행되고 있으나[3], 원추절제방법은 여러 가지 합병증을 동반할 수 있다는 단점과 함께 자궁경관의 협착이나 약화로 자궁 경부 요인에 의한 난임 및 조산의 부작용을 나타내고 있다[4]. 최근 CIN 발병 연

령이 낮아지고 고령 출산이 증가하면서 보다 효과적이고 최소침습적인 CIN의 치료 접근방식이 제기되고 있다[5].

레이저는 원하는 국소병변 부위를 정밀하게 제거할 수 있어 피부암의 치료 등에 적용되고 있으며, 치료 이후 감염률이 낮고, 환부의 통증 및 출혈 등을 줄일 수 있어 최소침습적 치료방법으로 선호되고 있다[6]. 그러나 물을 많이 포함하는 조직의 경우와 같이 조직의 성분 및 상태에 따라 동일한 레이저 에너지를 조사하더라도 조직이 기화되는 정도가 다르기 때문에 적용하고자 하는 조직에 대해 적합한 레이저 조사 파라미터를 찾는 것이 필요하다. 또한, 레이저를 이용한 자궁경부 상피제거의 경우에는 제거된 조직을 얻을 수 없어 치료 병변에 대한 조직학적 진단이 불가능하며[7], 침윤성 암을 놓칠 가능성이 있다. 레이저 치료 후 10-20% 환자에서 재발 가능성이 있다는 보고를 고려한다면[8], 레이저를 이용한 수술 전 의심부위에 대한 비침습적 진단과 함께 수술 직후 치료 평가 및 추적 관찰이 매우 중요하다. 그러나 기존 의료영상이나 자궁경부세포검사를 반복 수행하는 것은 시간적, 비용적 한계가 존재한다.

생체조직의 전기물성은 조직의 구조와 성분의 변화를 반영한다[9]. 이를 기반으로 자궁경부조직의 이형 단계를 진단하고자 하는 시도가 있었으며[10], 최근에는 임피던스 영상화 기법을 이용한 다중전극 프로브 기반 생체 임피던스 스펙트럼 측정시스템을 이용하여 전문가가 아니더라도 자궁경부 전체 영역에 프로브를 접촉시켜 측정된 복소 임피던스 스펙트럼 정보로부터 CIN을 진단하는 임상 기초연구가 진행되었다[11]. 또한, RF ablation이나 cryoablation에 의해 조직의 구조와 성분이 급격하게 변형될 때, 전기물성도 함께 변화하기 때문에 이를 연속적으로 측정함으로써 조직의 상태를 모니터링할 수 있다. 이러한 특성을 이용하여 최소침습적 치료의 정도와 영역을 가이드해 줌으로써 치료의 성공률을 높이고 재발률을 낮추고자 하는 시도들이 진행되고 있다[12]. 따라서 자궁경부암의 전구병변인 CIN의 검출 뿐 아니라 레이저를 이용한 치료효과 검증과 추적관찰에도 자궁경부조직의 전기물성 변화를 이용할 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

본 연구에서는 29명의 자궁경부조직에 대해 CO_2 레이저의 펄스 에너지를 변경하면서 제거하고자 하는 경부 조직의 깊이와 너비를 먼저 평가하고, 10명의 정상 피험자 자궁경부조직을 대상으로 레이저 인가 전후의 임피던스 스펙트럼 차이를 측정하여 최소침습적 레이저 치료 후, 즉시적 평가와 간편한 추적 관찰도구로의 활용 가능성을 평가하고자 한다.

II. 연구 방법

1. 자궁경부조직 대상 레이저 인가영향 분석 실험

본 연구는 가톨릭대학교 성 빈센트병원 임상시험심사위원회의 허가(VC20TISI0072)를 받아 연구참여 동의를 받은 환자들을 대상으로 실시되었다. 자궁경부의 CIN 병변이 없는 양성 부인과질환으로 자궁적출술을 받은 42~64세 환자 29명을 대상으로 자궁경부조직을 채취하였다. 25명의 자궁근종(Myoma)과 4명의 자궁선근증(Adenomyosis)으로 진단된 환자가 포함되었으며, 자궁선근증으로 진단된 환자 중 2명은 자궁경부염(Cervicitis)을 동반하였다. 환자 29명 중 26명은 폐경이 진행된 상태였다. 절제된 원추형 조직의 자궁경부 표면의 평균 직경과 표준편차는 2.64±1.4 cm 였다. 적출된 자궁경부조직은 점액 분비물 및 혈액을 제거하기 위해 생리 식염수에 충분히 적셔진 거즈로 부드럽게 세척하여 절연성 스테이지 위에 위치시켰다.

조직 표면에 쉽게 흡수되어 정밀 절개 및 기화 등 의료용 치료기기로 많이 사용되고 있는 Fractional CO_2 레이저(eCO2™ Plus, Lutronic, USA)를 사용하여 자궁경부조직에 대한 레이저 인가영향 분석실험을 진행하였다. 사용한 레이저는 수분에 대해 뛰어난 흡수율을 가진 10,600 nm 파장을 가지며, 레이저 파워를 10 W로 고정시키고, 펄스에너지를 4, 10, 50, 100 mJ로 변경하면서 준비된 29개의 자궁경부 시료의 3, 6, 9, 12 시 방향의 4 영역에 위의 4가지 다른 펄스에너지를 갖는 레이저를 각각 조사하였다. 레이저와 함께 제공되는 120, 300, 500팁 중 침투 깊이가 중간에 해당하는 300팁을 레이저 프로브 끝단에 동일하게 결합시켜 펄스에너지에 따른 차이를 비교할 수 있도록 하였으며, 300팁 사용시 레이저 출력은 1 mm 간격의 64개 포인트에 동시 조사된다.

펄스에너지가 다른 레이저를 조사한 자궁경부조직을 가로 8 mm, 세로 8 mm의 입방체로 절취한 후, 일반적인 조직샘플 제작 방법에 따라 FAA(formalin acetic acid alcohol)로 고정하고, 수세, 탈수 과정을 거쳐 파라핀에 고정하였다. 고정된 조직은 회전식 마이크로톰(RM2145, Leica, Germany)을 이용하여 20 μm 두께로 조직의 손상 없이 얇게 잘라 파라핀 절편으로 제작하였다. 레이저가 조사된 각 영역에 대해 500 μm 간격으로 4 개의 파라핀 절편을 제작한 후, 레이저 조사에 따라 절개된 영역의 깊이와 너비를 측정하기 위해 Haematoxylin-Eosin(H&E) 염색을 진행하였다.

레이저 인가 후 조직에 형성된 미세증산기둥(Micro Ablative Column; MAC)의 깊이와 너비를 측정하기 위해 H&E 이중 염색한 자궁경부 시료를 현미경(DP74, Olympus, Japan)으로 촬영하여 CellSens Standard 3.1(Olympus, Japan) 프로그램을 이용하여 측정하였다. MAC가 포함된 1260×900 μm^2 크기의 2배 확대한 사진에서 프로그램 내 측정 모듈을 이용하여 레이저 조사에 의한 자궁경부조직 내 MAC의 깊이와 너비를 측정하였다. 그림 1은 100 mJ 펄스에너지를 인가했던 샘플의 예를 보여주고 있다. 그림 1에서 파랑색 점선 박스로 표시된 영역은 H&E 염색을 통해 확인할 수 있는 레이저 인

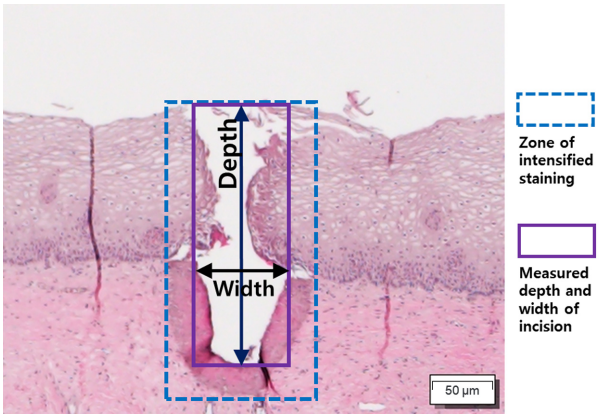


그림 1. 레이저 조사(100 mJ, 10 W) 후 자궁경부조직
Fig. 1. Cervical tissue after laser irradiation (100 mJ, 10 W case)

표 1. 레이저 조사 전후 전기물성을 측정한 자궁경부조직 샘플에 대한 인구학적 정보
Table 1. Demographic information on cervical tissue samples with electrical properties measured before and after laser irradiation

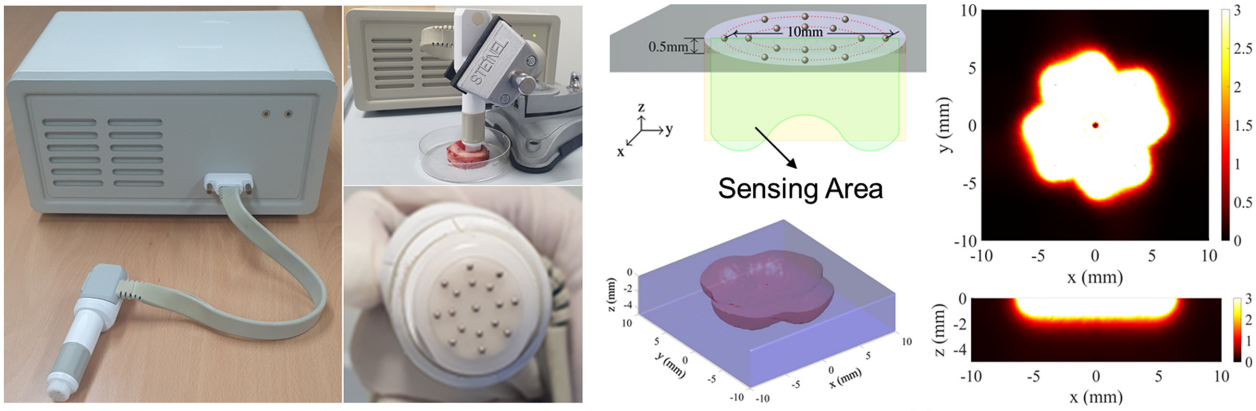
Tissue samples	N = 10
Age (Median (min-max))	38 (32 – 46)
BMI (Mean ± SD)	22.61 ± 1.42
Menopause	4
Conization size (Diameter, Mean ± SD)	1.73 ± 1.2
Adenomyosis	2
Myoma	8

가에 의해 절제되고 열에 의해 변형된 조직의 최대 영역이다. 해당 구간 내에서 레이저 조사에 따른 자궁경부조직의 절개된 영역의 깊이와 너비는 보라색 실선 박스와 같이 상피의 수평선을 기준으로 상피 아래 결합조직까지 수직 방향의 길이로 깊이를 측정하였으며, 깊이 측정선의 수직한 방향에서 측정한 절개 너비 중 최대값을 대표 값으로 설정하였다. 측정의 오류를 줄이기 위해 동일 시료에 대해 3번 반복 측정을 수행하였으며, 평균값을 데이터로 활용하였다. 측정된 데이터를 통해 레이저의 펄스에너지 출력에 따른 자궁경부조직의 절개 깊이와 너비를 측정하고 CIN이 시작되는 기저층까지 도달가능한 펄스에너지를 찾고자 하였다.

2. 레이저 인가에 따른 자궁경부 전기물성 측정

자궁경부조직이 4가지 다른 펄스에너지를 갖는 레이저에 의해 변형되는 정도를 비침습적이며 간편하게 측정하기 위해 조직의 전기물성을 이용하였다. 표 1에서 보이는 바와 같이 CIN를 동반하지 않은 양성 부인과질환으로 자궁적출을 받는 32~46세 여성 10명의 자궁경부조직을 채취하였으며, 8명의 자궁근종과 2명의 자궁선근증으로 진단받은 환자가 포함되었다. 10명 중 4명은 폐경이 진행된 환자들이었으며, 7명의 환자에서 자궁경부염을 동반하였다. 절제된 자궁경부 조직 표면의 평균 직경과 표준편차는 1.73±1.2 cm 였다. 이전 자궁경부조직 대상 레이저 인가영향 분석을 위해 실시되었던 실험과 동일하게 적출된 조직의 점액 분비물 및 혈액을 생리식염수가 적셔진 거즈로 세척하였고, 레이저 인가 및 그에 따른 전기물성을 반복 측정하기 위해 준비된 조직샘플을 절연성 스테이지 위에 고정시켰다.

레이저 조사 전후 자궁경부조직의 전기물성에 대한 임피던스 스펙트럼 정보를 획득하기 위해 그림 2(a)와 같이 16개의 전극과 1개의 기준 전극을 포함하는 다중전극 프로브 기반 생체 임피던스 스펙트럼 측정시스템을 이용하여 적출된 자궁경



(a) (b)

그림 2. 생체 임피던스 스펙트럼 측정시스템과 시뮬레이션 결과 (a) 임피던스 스펙트럼 측정시스템, (b) 다중전극 프로브의 전기물성 측정 가능영역에 대한 시뮬레이션 결과
Fig. 2. Bioimpedance spectroscopy system and simulation results (a) Bioimpedance spectroscopy system (BIS) with a multi-electrode probe, (b) Simulation results for the area where electrical properties can be measured by the BIS system with a multi-electrode probe

부조직의 전기물성을 측정하였다[11]. 조직의 전기물성을 측정하기 위해 기존에 사용되던 4전극 기반 임피던스 스펙트럼 측정방법과 달리 16개의 전극 중 임의의 전극쌍에 전류를 주입하면서 동시에 다른 전극쌍들로부터 측정된 전달 임피던스 데이터 세트를 수집하고, 임피던스 영상기법에서 사용하는 민감도 해석을 적용하여 다중전극 프로브 아래 영역에 대한 전기물성을 보다 정확하고 민감하게 측정하는 방식이다[13]. 다중전극 프로브가 측정할 수 있는 감지 영역은 그림 2(b)에서 보이는 시뮬레이션 결과를 통해 예측할 수 있으며, 레이저가 조사될 4개의 영역에 대해 프로브의 위치를 설정하여 실험을 진행하였다.

적출된 생체조직의 경우 시간에 따라 조직의 전기물성이 변화하기 때문에 임피던스 스펙트럼의 측정과 레이저 조사, 레이저 조사 후 전기물성의 재측정은 적출된 직후 수술실 내에서 진행하였으며, 레이저 조사 전후 샘플조직의 측정 위치가 변경되지 않도록 샘플 스테이지와 연결된 프로브 홀더를 사용하여 위치 오차를 최소화하도록 하였다. 위치가 고정된 자궁경부조직 샘플의 3, 6, 9, 12 시 방향의 4개 영역을 구분하고 각 영역에 대해 레이저 인가 전 임피던스를 0.625, 1, 5, 10, 50, 100 kHz에서 측정하였다. 이 후 II-1절과 동일하게 4, 10, 50, 100 mJ의 펄스에너지를 갖는 레이저를 4개의 영역에 각각 조사한 후, 동일한 위치에서 변형된 조직의 임피던스 스펙트럼을 재측정하였다. 동일한 자궁경부조직 샘플에서도 영역에 따라 전기물성의 차이가 존재하기 때문에 100 kHz에서 측정한 임피던스를 기준으로 주파수 스펙트럼의 차에 대한 상대적 변화율을 계산하여 레이저 인가 전후의 전기물성 변화를 비교하였다.

III. 연구 결과

1. 자궁경부조직 대상 레이저 인가영향 분석

적출된 자궁경부 조직의 형태가 비균일하고 평편도가 다르기 때문에 레이저 조사 시 인가된 64개의 포인트 중 중심에 해당되는 24개의 포인트를 대상으로 제거된 조직부위의 깊이와 너비를 측정하였다. 그림 3은 레이저의 펄스에너지 셋팅에 따라 절개된 자궁경부조직의 평균 깊이와 평균 너비를 표준편차와 함께 도시하고 있다. 측정된 데이터 그룹간 student t-test를 통해 동등성을 평가하였으며, 그림 3(a)와 같이 절개된 깊이의 경우 100 mJ 펄스에너지에서 약 300 μm 이상의 깊이까지 증산되었으며, 자궁경부상피의 기저층 아래까지 변화되었다. 너비의 경우, 그림 3(b)에서와 같이 펄스에너지에 따라 유의미한 차이를 보이지는 않았다.

2. 레이저 인가 전후 전기물성 변화 분석

레이저 인가 전후 전기물성의 변화 정도를 10명의 환자에서 적출한 자궁경부조직 샘플에서 측정하였다. 1개의 샘플에 대해 레이저 인가 전후 측정된 임피던스 스펙트럼은 그림 4와 같으며, 레이저의 펄스에너지를 각각 (a) 4, (b) 10, (c) 50, (d) 100 mJ로 인가한 경우이다. 측정영역마다 임피던스의 차이가 존재하지만 100 kHz에서 측정한 임피던스는 2.59±0.47 Ω·m로 영역간 차이가 작아 이를 기준으로 0.625 kHz에서 측정한 임피던스와 주파수차 임피던스 변화량을 계산하였다. 그 결과 레이저 인가 이후 상피조직의 기화로 인해 해당 조직의 임피던스 스펙트럼의 차이가 각기 다른 정도로 감소하였고, 각 펄스에너지 인가량에 따라 레이저 인가 전후 두 주파수간 임피던스 변화량의 차이는 1.63, 3.59, 9.68, 16.67 Ω·m으로 증가하는 것을 보였다.

조직 샘플마다 측정된 임피던스의 편차가 크기 때문에 10개 시료에 대해 그림 5와 같이 레이저 인가 전 측정된 두 주파수간 임피던스 변화량을 기준으로 레이저 인가 전후 임피던스 변화량의 차이를 백분율로 계산하여 도시하였다. 인가된 4, 10, 50, 100 mJ 펄스에너지에 따라 상대적 변화량의 평균과 표준편차는 각각 19.6±16.2%, 38.2±20.9%, 57.0±14.1%, 68.7±9.5% 이었다. 펄스에너지가 증가할수록 자궁경부조직의

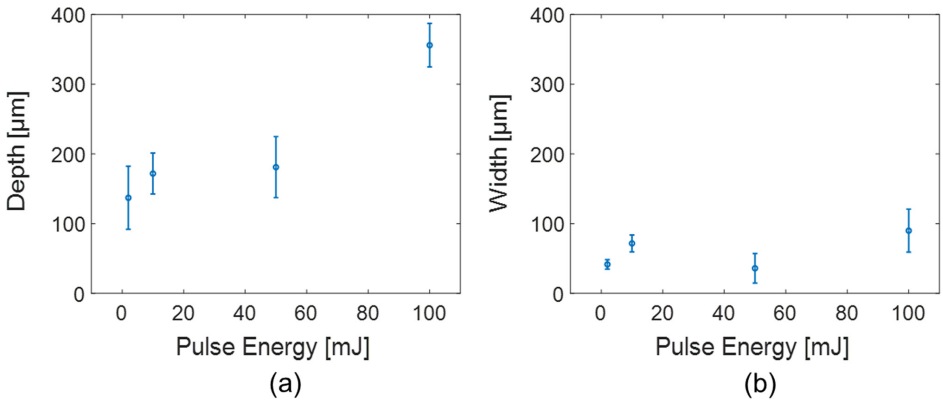


그림 3. 인가한 레이저 펄스 에너지(4, 10, 50, 100 mJ)에 따라 제거된 자궁경부조직의 깊이 (a)와 직경 (b)의 데이터(점: 평균, 막대: 표준편차)
Fig. 3. Depth (a) and width (b) of cervical tissues removed according to the applied laser pulse energy(4, 10, 50, 100 mJ) (point: mean, bar: standard deviation)

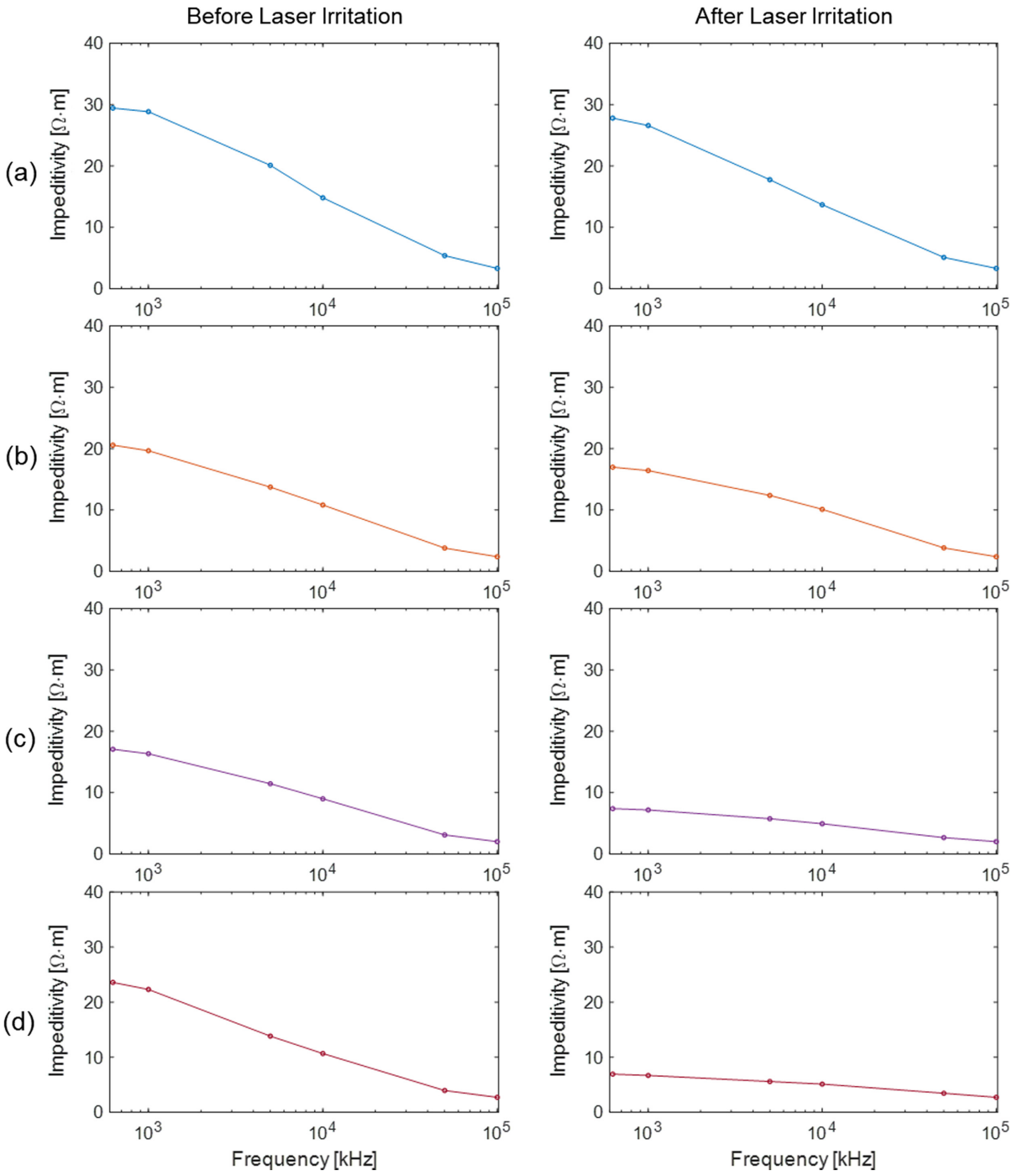


그림 4. 100 kHz 임피던스 데이터를 기준으로 레이저 인가 전후 측정한 자궁경부조직의 임피던스 스펙트럼 (a) 4 mJ, (b) 10 mJ, (c) 50 mJ, (d) 100 mJ 펄스 에너지를 인가한 예

Fig. 4. Impedance spectrum of cervical tissue measured before and after laser application based on 100 kHz impedance data. Examples of applying (a) 4, (b) 10, (c) 50, and (d) 100 mJ pulse energy

전기물성 변화는 더 커지고 편차는 감소하였다.

IV. 고찰 및 결론

적출된 자궁경부조직에서 레이저 인가에 따른 영향과 조직의 전기물성을 이용한 치료 검증도구로의 활용가능성을 확인하는 실험을 수행하였다. 조직 적출 후 약 1시간 이내에서 조직의 전기물성 변화는 크지 않다고 보고되어 있으나[14,15], 본 연구에서는 조직 적출 후 전기물성 측정 및 레이저 인가 직후 재측정을 빠르게 진행하기 위해 수술실 내에서 측정 및 레이

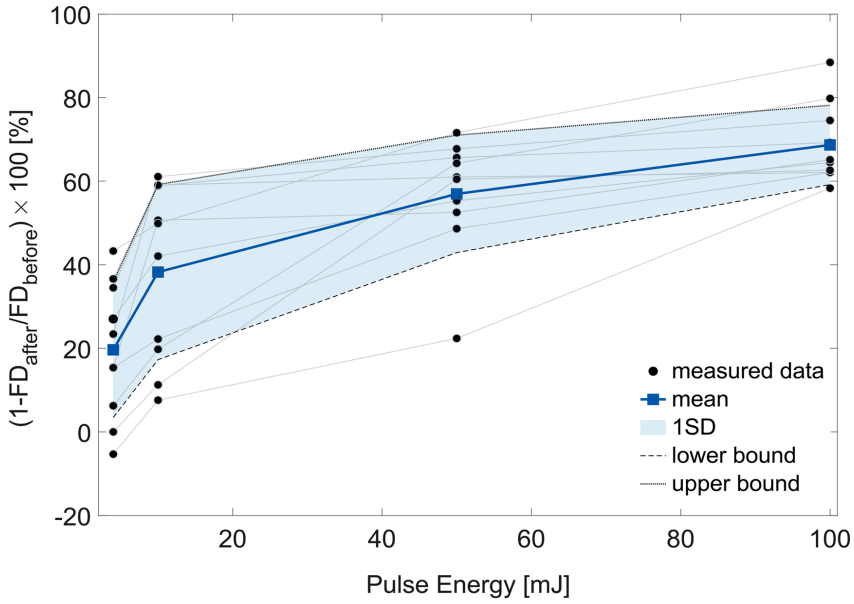


그림 5. 인가한 레이저의 펄스 에너지에 따른 자궁경부조직에서 측정된 임피던스 스펙트럼의 주파수 차에 대한 상대적 변화율
Fig. 5. Relative change rate for the frequency difference of the impedance spectrum measured in cervical tissue according to the applied pulse energy of the laser

저 조사를 진행함으로써 20분 이내 모든 측정이 완료되도록 하였다. 그럼에도 불구하고 조직의 적출과정에서 조직 내 용액의 변화 및 출혈 등에 의해 전기물성이 변경될 가능성은 존재한다. 이를 해결하기 위해서는 in-situ 상에서 측정가능한 프로브 시스템의 개발과 CIN 환자 대상 in-vivo 측정에 대한 임상시험이 진행되어야 할 것이다.

본 연구에서는 레이저 조사 시 변경할 수 있는 여러 셋팅 파라미터 중 펄스에너지의 변화만을 변수로 제한하였으나, 이로부터 자궁경부조직의 치료 깊이와 너비의 변화를 측정할 수 있었으며, 펄스에너지의 증가에 따라 임피던스 스펙트럼의 상대적 변화량도 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 치료를 위한 최적의 레이저 종류 및 출력 조건을 찾기 위해서는 치료 레이저 기기 선택과 변경 가능한 파라미터에 대해 이와 같은 실험을 반복적으로 수행하는 것이 필요하다. 그러나, 조직샘플을 제작하고 현미경 사진을 통해 이를 반복 측정하는 것은 번거로운 일이며, 대규모의 노동력과 시간소모가 요구된다. 이를 대신하여 간편하고 빠르게 측정 가능한 전기물성의 변화량을 이용하는 것은 최적의 레이저 종류와 출력 조건을 찾는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각되며, 환자별 치료의 최적화 검증에도 활용될 수 있을 것이다.

레이저 치료의 경우, 감염의 위험이 적고 환부의 통증 및 출혈이 적으며, 원하는 치료 영역에 대한 설계가 가능하기 때문에 최근 선호되고 있지만, 치료 후 제거된 부위에 대한 조직학적 진단이 불가능하며, 제거되지 않고 남은 이형조직으로 인한 재발의 가능성이 우려되는 등 현재 이를 적용하는데 한계를 가지고 있다. 본 연구에서도 CIN인 자궁경부조직에 대해서는 적출 후 조직학적 검사가 요구되어 자궁경부이형성증 조직에 대한 레이저 치료 적용 및 레이저 조사 전후의 전기물성 측정을 진행하는데 한계가 있었다. 그러나, 자궁경부조직 대상 레이저 인가영향 분석 실험을 통해 레이저의 펄스에너지에 따른 치료 깊이에 대해 조사한 결과를 바탕으로 100 mJ 이상의 출력에서 상피의 기저영역까지 제거가 가능하며, 작은 펄스에너지로 인해 상피조직이 완전히 제거되지 못한 샘플에서의 전기물성이 상피가 완전히 제거된 경우와 차이가 있음을 레이저 인가 전후 전기물성 실험을 통해 분리하여 확인할 수 있었다. 자궁경부이형성증의 초기단계인 CIN I은 자궁경부 상피의 기저층에서 시작되며, 기저막 직전까지의 세포층 두께는 폐경 전 0.3 mm 수준에서 폐경 후 더 얇아진다. 본 연구에서 레이저의 펄스에너지를 4, 10, 50, 100 mJ로 변경하면서 실험한 결과, 100 mJ에서 기저층까지 조직의 제거가 가능함을 확인하였다.

직경 10 mm를 갖는 다중전극 프로브로 측정되는 감지영역은 레이저 조사영역에 비해 상대적으로 커서 레이저 조사에 의한 64개의 MAC 모두와 레이저가 조사되지 않은 영역을 추가적으로 포함할 수 있다. 이는 전문가가 아니어도 CIN 진단 및 치료에 대한 추적관찰이 용이하도록 자궁경부 전체 영역을 측정할 수 있는 크기로 현재 프로브가 설계되어 있기 때문이다. 향후 전체 측정영역에 대한 영상화를 통해 영역별 전기물성의 차이를 구분함으로써 병변 경계에 대한 가이드 및 이형조직 영역에 대한 최소 침습적 적정치료를 구현하는

것이 목표이다. 이를 위해서는 영역별 전기물성 정보를 기반으로 레이저의 조사 위치 및 영역에 대한 제어도 함께 고려되어야 한다.

레이저 조사에 의해 형성되는 MAC의 부피는 레이저의 펄스에너지에 비례하여 증가한다. 그러나 조직의 제거영역 부피는 측정하는 전체 영역의 부피에 비해 매우 작으며, 높은 펄스에너지 인가로 상피 조직의 기저층까지 완전히 제거된 경우, 상피보다 연결조직의 생체 임피던스 값에 더 근접한 결과를 획득하였다. 이러한 이유로 생체 임피던스의 변화량은 레이저에 의해 제거된 부피에 의한 변화가 아닌 것으로 판단되지만, 레이저 조사에 의한 조직의 변화와 측정 전기물성 간의 변화량에 대한 면밀한 검토가 추가적으로 진행되어야 하겠다.

이전 연구결과를 참조하면[10], 전기물성을 이용한 임피던스 스펙트럼 결과를 통해 조직학적 진단과 유사한 수준의 자궁경부이형성증 진단이 가능하다고 보고되었다. 따라서 레이저 치료 전후의 전기물성 측정을 통해 조직학적 진단을 대신하는 간편 진단 및 치료평가가 가능할 것으로 판단된다. 또한 10 mm 직경의 다중전극 프로브 기반 생체 임피던스 측정시스템은 자궁경부상피의 기저층 보다 더 깊은 영역까지 물성 측정이 가능함으로 레이저 치료 이후 재측정되는 전기물성 값을 통해 침윤성 암에 대한 검진 가능성이 존재한다. 다중전극 프로브를 이용한 수술 중 실시간 병변 경계의 확인을 통해 남은 이형세포로 인한 재발 가능성을 낮출 수 있을 것이다.

표 1에서와 같이 실험에 사용된 시료들의 경우, 다중전극 프로브기반 생체 임피던스 스펙트럼 측정시스템을 이용한 기존의 임상기초 연구에서 자궁근종, 자궁선근증, 자궁경부염 등의 질환으로 적출된 조직의 전기물성이 정상 자궁경부조직과 통계적으로 유의하게 다르지 않다는 결과를 기반으로 본 실험을 진행하였으나[11], 다양한 자궁경부의 상태에서 레이저 치료의 정도에 대한 차이를 확인하지는 못하였다. 향후 시료의 수가 충분히 확보된다면 연령, 임신 여부, 염증 등 다양한 자궁경부의 상태에 따른 레이저 치료정도의 차이를 평가하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 그림 4에서와 같이 여러 주파수에서 획득한 임피던스 스펙트럼으로부터 레이저 인가에 따른 임피던스 스펙트럼의 차이를 계산하기 위해 625 Hz와 100 kHz에서 측정된 임피던스 변화량을 그림 5와 같이 도출하여 평가하였다. 따라서 측정 주파수를 최적화할 경우, 스펙트럼 측정이 아닌 2개의 주파수 정보만을 빠르게 획득하는 것이 가능하며 이는 현재와 동일한 결과를 출력할 수 있다. 이와는 달리 다수의 주파수에서 측정된 복소 임피던스 스펙트럼 정보에서 단순 스펙트럼의 최대 변화량 만이 아닌 전기물성 모델에 기반한 다양한 파라미터 도출이 가능하기 때문에 이를 활용하여 치료에 대한 조직의 전기물성 변화를 더 확대시켜 보여줄 수 있는 가능성이 있다. 이러한 연구의 진행을 위해서는 보다 많은 수의 시료 데이터를 이용한 추가적인 연구가 필요하다.

CIN은 치료 가능한 질환이지만, 진단 검사를 받고 결과가 통상 보고되는 약 1~2 주의 기간 동안 환자가 받는 심리적 불안감은 악성질환과 다르지 않다. 또한, 보존적 치료와 추적관찰에 있어 환자의 안전 및 편의를 고려하여 CIN 스크리닝 및 진단, 치료영역의 설정, 레이저 치료 시 영상 가이드, 치료 직후 평가 및 지속적인 후속 검사의 전과정이 일원화된 기기를 통해 진행된다면 자궁경부암 및 CIN 임상 프로토콜에 큰 변화를 가져올 수 있을 것이다. 이에 본 연구는 조직의 물리적 변화에 기인한 전기물성의 변화 정도로 치료에 의한 조직 변화 정도의 차이를 구별, 치료평가에 응용할 수 있다는 가능성을 제시하였다.

References

[1] Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. Lancet. 2019;393:169-182.

[2] Kim YT. Current status of cervical cancer and HPV infection in Korea. J Gynecol Oncol. 2009;20(1):1-7.

[3] Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, Cheung A, Hopkins J, Khatib R, Ma B, Mustafa AA, Lioyd N, Wu D, Broutet N, Schünemann HJ. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Obstet. 2016; 132(3):266-271.

[4] Acharya G, Kjeldberg I, Hansen SM, Sørheim N, Jacobsen BK, Maltau JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. Arch Gynecol Obstet. 2005;272: 109-112.

[5] Kimmig R, Ind T. Minimally invasive surgery for cervical cancer: consequences for treatment after LACC Study. J Gynecol Oncol. 2018;29(4):e75.

[6] Khalafalla MM, Elbiaa A, Abdelazim IA, Hussain M. Minimal invasive laser treatment for female stress urinary incontinence. Int J Gynaecol Obstet. 2015;2(2):00035.

[7] Inaba K, Nagasaka K, Kawana K, Arimoto T, Matsumoto Y, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Miura S, Sone K, Oda K, Nakagawa S, Yano T, Kozuma S, Fujii T. High-risk human papillomavirus correlates with recurrence after laser ablation for treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasia 3: A long-term follow-up retrospective study. J Obstet Gynaecol Res. 2014;2:554-560.

[8] Fallani MG, Penna C, Fambrini M, Marchionni M. Laser CO_2 vaporization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a long-term follow-up series. Gynecol Oncol. 2003;91(1): 130-133.

[9] Gabriel S, Lau RW, Gabriel C. The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. Phys Med Biol. 1996;41(11):2251.

[10] Brown BH, Milnes P, Abdul S, Tidy JA. Detection of cervical intraepithelial neoplasia using impedance spectroscopy:

a prospective study. BJOG-Int J Obstet Gy. 2005;112(6): 802-806.
[11] Zhang TT, Jeong YJ, Park DC, Oh TI. Tissue Characterization Using an Electrical Bioimpedance Spectroscopy-Based Multi-Electrode Probe to Screen for Cervical Intraepithelial Neoplasia. ELEC. 2021;10(16):1933.
[12] Haemmerich D. Biophysics of radiofrequency ablation. Crit Rev Biomed Eng. 2010;38(1).
[13] Oh TI, Kang MJ, Jeong YJ, Zhang TT, Yeo SG, Park DC. Tissue Characterization Using an Electrical Bioimpedance Spectroscopy-Based Multi-Electrode probe to Screen for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Diagnostics. 2021;11(12): 2354.
[14] Miklavčič D, Pavšelj N, Hart FX. Electric properties of tissues. Wiley encyclopedia of biomedical engineering. 2006.
[15] Martinsen OG, Grimnes S. Bioimpedance and bioelectricity basics. AP. 2011.